1938

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)
(Direktor: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e)

Über das Vorkommen von Escherichia coli in der Flaschennahrung und ihr Verhalten während der Magenverdauung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WOLFGANG RICHTER
aus Ebersbach

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Dekan: Professor Dr. med. Ernst von Herrath
Referent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke
Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Schönfeld

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Promoviert am 4. Februar 1958

Nach der Entdeckung des Bacterium coli durch Escherich 1885 war seine Bedeutung für die Ätiologie der Säuglingsdurchfälle längere Zeit umstritten, wenn auch bereits 1899 Mellin über Coliarten mit außerordentlich starker Virulenz berichtete und verschiedene Sonderformen der Coli-Gruppe beschrieben wurden, die zu dem, was wir heute als Säuglings-Enteritis bezeichnen, in enger Beziehung stehen sollten.

Um die Jahrhundertwende wurde der Befund Escherichs bestätigt, daß sich im Darminhalt einer Person verschiedene, miteinander verwandte Coli-Gruppen finden, die an die betreffende Person gebunden sind (v. Torday und v. Torday, Jehle und Pincherle, Seiffert). Die Sektionsbefunde Moros, die er 1905 bei vier an einer Intoxikation verstorbenen Säuglingen erhob, brachten einen neuen Anreiz, den Fragen nachzugehen. Er fand im üblicherweise colifreien Magen und Duodenum in diesen Fällen Bakterien — vorwiegend Coli — und maß diesem Befund eine ausschlaggebende Bedeutung in der Ätiologie der Säuglingsintoxikation bei. Daß es sich hierbei nicht um eine postmortale Einwanderung der Bakterien in das Darmlumen gehandelt hatte, wurde durch die Untersuchungen von Scheer, Kramár, Olivet und vielen anderen gezeigt. Die Erklärung beschränkte sich im wesentlichen auf zwei Theorien:

1. Besiedlung des Magens und der oberen Darmabschnitte mit Colibakterien durch Aszension aus den unteren Darmabschnitten (Moro: „endogene Infektion", Bessau: „endogene Invasion"). 2. Colibesiedlung des Magens und Duodenums sowohl exogen, d. h. deszendierend, als auch endogen, d. h. aszendierend (Mook, Jewesbury, Grävinghoff). In erster Linie wird für die erste Möglichkeit eine durch E. coli verunreinigte Milch verantwortlich gemacht.

In letzter Zeit lehnten Braun und Hessig sowie Straub die Theorie der Coliaszension ganz ab und erklärten die Besiedlung mit dem Wuchern der normalerweise schon im Duodenum vorhandenen wenigen Colikeime unter pathologischen Verhältnissen.

1923 — nach den Veröffentlichungen über die Rolle von E. coli bei der Kälberruhr (Jensen, Christiansen) — teilte Adam mit, daß er pathogene Colistämme aus den Stühlen ernährungsgestörter Kinder gezüchtet hätte, die durch ihre Fähigkeit, bestimmte Zucker zu vergären, ausgezeichnet seien („Dyspepsiecoli"). Goldschmidt, Abraham, Kähler und Cigliány bestätigten diese Befunde, während allerdings Pipirs Dyspepsiecoli häufiger bei Gesunden als bei Darmkranken nachgewiesen zu haben

glaubte und Denecke bei Dyspepsien kein konstantes Vorkommen feststellte.

Durch die Untersuchungen der Kauffmann schen Schule wurden Adams Befunde seit 1942 mittels der modernen serologischen Typendifferenzierung glänzend bestätigt. Unter den über 100 bisher unterschiedenen Stämmen von E. coli wurden 4—6 als besonders pathogen herausgestellt („Coli-Enteritis-Stämme"). Es ist heute allgemein anerkannt, daß diese Gruppen einen maßgeblichen Faktor für die Entstehung epidemischer Säuglings-Enteritiden darstellen (Braun, Braun und Boehm-Aust, Braun und Henckel, Bray und Beavan, Giles und Sangster, Shanks und Studzinsky, Ocklitz und Schmidt, Krepler und Zischka, Moser, Adam, Hallmann und Mitarb.). Dabei schwanken die Angaben über den Prozentsatz der dyspepsiecoli-positiven Fälle zwischen 19 und 100%. Über die Wirkung größerer Mengen der sog. „apathogenen" Stämme von E. coli auf den Magen-Darm-Kanal herrscht bis jetzt noch keine Klarheit. Es ist erstaunlich, welche starken Verunreinigungen mit E. coli in Säuglingsnahrungen vertragen werden (Bessau, Jaschke).

In dieser Arbeit sollten die folgenden Fragen untersucht werden:

1. Welche Mengen von E. coli kommen mit gewöhnlichen Säuglingsnahrungen zur Verfütterung?
2. Wie lange halten sich diese im Säuglingsmagen lebend?
3. Ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß E. coli noch im Magen zur Vermehrung kommt?
4. Ist außer der bekannten bakteriziden Wirkung der Salzsäure des Magensaftes noch eine besondere coli-bakterizide Kraft im Säuglingsmagen anzunehmen?
5. Wie verhält sich die Bakterizidie des Magens bei Säuglingen verschiedener Altersstufen?

Eine Differenzierung zwischen E. coli commune und Dyspepsiecoli wurde nicht vorgenommen, da sie den Rahmen meiner Untersuchungen überschritten hätte.

Zur Klärung dieser Fragen wurden Milchuntersuchungen auf den Gehalt an E. coli durchgeführt und durch mehrmalige Magensaftprüfungen nach einer Milchmahlzeit die Vermehrung oder Verminderung der dorthin gelangten Colikeime festgestellt. Das Alter der untersuchten Kinder sowie die Azidität der untersuchten Milch und des Magensaftes mußten berücksichtigt werden.

Zur Methodik: Der Mageninhalt wurde mittels der dünnen Ehrenreich schen Magenverweilsonde gewonnen. Auf vorherige Desinfizierung des Mund-Nasen-Rachen-Raumes (Fränkel), den Gelatinepropf (Scheer) oder Geloduratkapseln (Hess) wurde bewußt verzichtet. Colistämme wurden im Nasen-Rachen-Raum von Kneise, van Puteren, Oshima, Franz und Brandis und Kope-

loff nicht oder sehr selten (Grönroos: 4,3%) beobachtet. Allerdings berichtete van der Reis über ein langes Verbleiben künstlich angesiedelter Colibakterien in den Tonsillarkrypten, und Neter und Mitarb. sowie Laurell und Mitarb. behaupteten recht häufiges Vorkommen. Eventuell vorkommende Colibakterien würden jedenfalls auch physiologischerweise mit Speichel und Nasensekret in den Magen gelangen (Escherich, Mook). — Die Ausheberung erfolgte fraktioniert eine, zwei und drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Das Material wurde spätestens nach einer halben Stunde untersucht und in der Zwischenzeit gekühlt. So ließ sich die Magenfunktion in allen Phasen der Verdauung beobachten. Die Generationsdauer beträgt für E. coli nach Hehewerth durchschnittlich 23,5 Minuten, nach Barber 17 Minuten, so daß innerhalb der Magenverweilzeit Vermehrungen von vornherein zu erwarten waren. — Im Gegensatz zu Demuth und Davidsohn war es oft nicht möglich, mehr als 5 ccm auszuhebern, besonders nach 3 Stunden. Tobler und Seyffarth berichteten von denselben Schwierigkeiten. Der Mageninhalt bleibt nach Tobler während der Magenverdauung nicht homogen. Hierin liegt eine wesentliche, aber nicht vermeidbare Fehlerquelle, die extrem niedrige pH- und Bakterienwerte (= angedaute Randzone) und extrem hohe pH- und Bakterienwerte (= nur „Kern" des Mageninhaltes) erklärt. — Die Milchproben wurden unmittelbar vor der Mahlzeit auf der Station aus der Flasche entnommen. Mit wenigen Ausnahmen lagen zwischen der Milchzubereitung und der Mahlzeit 18—24 Stunden. Eine Schlußsterilisierung unterblieb. — Die Züchtung der Colibakterien erfolgte einheitlich auf Einsaatplatten mit neutralisiertem Endoagar, nachdem vorher vom Untersuchungsmaterial eine NaCl-Verdünnungsreihe 1 : 10—1 : 10 000 hergestellt worden war. Zur Kontrolle wurden außerdem von jeder Probe eine Endo-, Traubenzucker- und Blutagarplatte mit einer Öse Untersuchungsmaterial beimpft. Nach 48stündiger Bebrütung der Einsaatplatten und einer solchen von 24 Stunden für die mit der Öse beimpften Platten bei 37° C erfolgte die Auswertung. — Die Azidität des Untersuchungsmaterials wurde mit dem Universal- und dem Spezialindikatorpapier „Merck" geprüft (Trombik). — Nach der Bebrütung wurden die Einsaatplatten mittels der „Tintenpunkt-Technik" ausgezählt. Durch Multiplikation der gezählten Kolonien mit der entsprechenden Verdünnung und Ermittlung des Durchschnittswertes aus allen Verdünnungen erhält man die Zahl der Colibakterien pro ccm Untersuchungsmaterial. Als E. coli wurden alle Kolonien mit deutlicher Umgebungsrötung auf der Endoplatte angesehen. Von jeder besiedelten Platte wurde zur Kontrolle ein Gram-Präparat angefertigt, im Zweifelsfalle eine „verkürzte bunte Reihe" angesetzt. — Alle Geräte und Instrumente waren sterilisiert und steril gehalten.

Nach dieser Methode wurden 29 Kinder auf den Säuglingsstationen der hiesigen Universitäts-Kinderklinik insgesamt 65mal untersucht (65 Milch- und 193 Mageninhaltsportionen).

Die altersmäßige Zusammensetzung war wie folgt:

Säuglinge im 1. Trimenon: 35 (19 männl., 16 weibl.)
2. Trimenon: 21 (14 „ , 7 „)
3. Trimenon: 7 (4 „ , 3 „)
5. Trimenon: 2 (2 „ ,)

Alle zur Sondierung geeignet erscheinenden Säuglinge, meist BCG-Schutzgeimpfte, wurden erfaßt. Als einzige Bedingung wurde Darmgesundheit gefordert. Das nachträgliche Studium der Krankenblätter ergab, daß 2 Säuglinge an einer leichten interkurrenten Dyspepsie gelitten und weitere 10 vorher eine Ernährungsstörung durchgemacht hatten. Auf Befunde an diesen Kindern wird weiter unten hingewiesen. Im folgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchungen berichtet und mit denen anderer Arbeiten verglichen werden.

A. **Milch**

Den Säuglingen wurden verschiedene gesäuerte Milchzubereitungen gegeben (Halb- und Zweidrittelmilch, Buttermilch, einmal ungesäuerte Vollmilch). Ihre Azidität schwankt zwischen pH-Werten von 4,6 und 5,6; allein 50 Proben liegen zwischen 5,3 und 5,6. Da alle diese Aziditätswerte ein Wachstum der Colikeime durchaus noch ermöglichen (Adam, Franz und Brandis, Michaelis, Müller, Scheer, Plonsker und Rosenbaum, Demuth), weisen von den 65 Milchproben nur 6 keine Colibesiedlung auf. 22 weitere zeigen eine so geringe Besiedlung (bis 15 Kolonien pro Platte), daß sie als „nicht verwertbar" hierzu gerechnet werden dürfen. Bei 33 Portionen liegt die Zahl der Colikolonien bei 100—50 000/ccm, bei 4 über 100 000 (Maximum 440 000).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kleinschmidt, Tobler, Bessau u. Mitarb., Jaschke sowie Timár u. Mitarb. bei ihren Milchuntersuchungen. Pfannenstiel und Jusatz, Baumgaertner und Jaschke fanden Colikeime sogar in dauerpasteurisierter Milch. Das vermeintliche Mißverhältnis zwischen der großen Zahl von Normalcoli und dem meist negativen Dyspepsiecolibefund wollte Doscočil mit der Unterdrückung der pathogenen Keime durch große Mengen von Normalcoli und Bacterium lactis aerogenes erklären, ähnlich wie es u. a. Nissle für den Magen-Darm-Kanal des Erwachsenen behauptet. Bock und Binder sahen erst bei pH-Werten von 3,8—4,6 eine Aufhebung des Coliwachstums in der Milch, so daß auch nach diesen Autoren in den vorliegenden Untersuchungen keine Wachstumsbeeinträchtigung erwartet werden konnte.

B. **Mageninhalt**

1. Magenazidität

Tobler wies im Tierversuch nach, daß durch die Schichtung der Speisen im Magen in der der Magenwand anliegenden Zone des Mageninhaltes eine bedeutend höhere Azidität herrscht als im sogenannten Kern des Mageninhaltes. Kronenberg bestätigte diese Beobachtung, während Davidsohn und Salge die Aziditätsdifferenz als nicht sehr bedeutsam ansahen. Hainiss, Huenekens und György wiesen auf die Pufferwirkung der Milch hin, wenn sie auch verschiedene Erklärungen dafür brachten. Aziditätsmessungen, deren Ergebnisse aufzuführen hier nicht möglich ist, führten u. a. Huhtinkagas, Izumita, Davidsohn, Tobler, Huenekens, Kronenberg, György, Babbott u. Mitarb., McKimMarriott und Davidsohn, Wills und Paterson, Seyffarth, Hertz, Demuth sowie Walter und Fabrikant durch. Aus all diesen Untersuchungen kristallisieren sich folgende Tatsachen heraus:

1. Jeder Säugling hat eine spezifische Magenazidität.
2. Jede Nahrung bewirkt eine spezifische Azidität.
3. Die Magensaftsekretion ist eine „werdende Funktion" (Salge), d. h. sie steigt mit zunehmendem Alter an.

In den eigenen Untersuchungen schwanken die gefundenen Werte zwischen pH 2,3 und pH 7,2. Auch hier bestätigt sich die Erfahrungstatsache, daß es — bei gleicher Ernährung — Säuglinge mit immer recht hohen, andere mit meist niedrigen Aziditätswerten gibt. Dies läßt andererseits den Schluß zu, daß die Magenverweildauer der Milch eine individuell verschiedene Größe darstellt. In den meisten Fällen — auf alle untersuchten Altersgruppen etwa gleich verteilt — liegt die Magenazidität bei pH 4,8. Jedoch sind nur 41% der Magensäfte der Säuglinge im 1. Trimenon in der Azidität höher als der Mittelwert gegenüber 61% beim 3. Trimenon, während bei den niedrigeren Aziditätswerten 29% im 1. Trimenon nur 5% im 3. Trimenon gegenüberstehen. Noch deutlicher drücken sich diese Unterschiede aus, wenn man die Ergebnisse der Ausheberungen nach einer, zwei und drei Stunden gesondert betrachtet. Hier fällt auf, daß in der ersten Stunde die Mehrzahl der Säuglinge des 1. Trimenon eine Magenazidität zeigt, die weniger sauer als pH 4,8 ist, während alle anderen Altersgruppen auch zu dieser Zeit schon einen vorwiegend saureren Magensaft produzieren. Zwei und drei Stunden nach der Mahlzeit läßt sich dann ein überall ziemlich gleichmäßiges Ansteigen der Aziditätswerte feststellen. Unterschiedlich bei den einzelnen Altersgruppen dürfte also nur der Anfangswert der Azidität sein. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß die Pufferung der Magensalzsäure durch die Milch beim Neugeborenen und beim sehr jungen Säugling infolge

der geringen Sekretionsleistung der Magenschleimhaut ausgeprägter ist.

2. Escherichia coli im Mageninhalt

Coliwachstum und Azidität: Die Azidität, bei der E. coli ein optimales Wachstum aufweist, wird übereinstimmend mit pH 6—8 angegeben (Adam, Franz und Brandis, Hassmann, Keller). So ist es verständlich, daß auch beim Erwachsenen Colibefunde im Magen am häufigsten bei mit Hyp- oder Anazidität einhergehenden Erkrankungen wie Magenkarzinom, perniziöser Anämie oder chronischer Cholezystopathie zu erheben sind. (Andererseits sahen jedoch Hainiss, Demuth und zahlreiche Nachuntersucher gerade bei dyspeptischen Kindern saurere Magensäfte als bei gesunden.) Als saure Grenze für das Coliwachstum werden pH-Werte zwischen 3,7 und 4,8 angegeben (Demuth, Brünn, Braun und Boehm-Aust, Plonsker und Rosenbaum, Mook, Seyffarth). Die Experimente von Müller, der Colibakterien in verschiedenen Mengen systematisch auf verschieden saure Nährböden impfte, zeigen, daß große Mengen aufgeimpfter Colikeime in einem so sauren Milieu wie dem von pH 2,5 nach 4 Stunden noch nicht beseitigt waren. Auch Scheer fand bei einem pH von 3,15 erst nach 3 Stunden eine Abtötung aller Colibakterien. Sowohl er als auch Adam und Michaelis wiesen darauf hin, daß die Bakterien sich durch fermentative Erzeugung von sauren Stoffwechselprodukten selbst einen sauren Nährboden schaffen können, und Scheer schließt daraus sogar auf eine „Selbstabtötung der Colibakterien".

In den vorliegenden Untersuchungen zeigt die Mehrzahl der colihaltigen Magensaftproben eine Azidität von pH 4,6 bis 5,4 (81%); allein 40% der pH-Werte liegen bei 4,7 und 4,8. In einem Fall werden bei pH 3,4 31 000 Coli/ccm, in zwei anderen Fällen bei pH 3,9 3770 und bei pH 4,0 10 000 Coli/ccm beobachtet. Im ersten und dritten Fall ist in der vorhergehenden Stunde schon ein starker Colibefund erhoben worden. Während von den Mageninhaltsproben mit einem pH-Wert von 4,1 bis 4,4 nur 29% Colikeime enthalten, sind es bei pH 4,6 bereits 59%, bei pH 4,8 60%, bei pH 5,0 56% und bei niedrigeren Säuregraden 64%. Zwischen pH 4,4 und pH 4,6 ist somit ein deutlicher quantitativer Sprung sichtbar, so daß wohl die meisten Colistämme bis zu einem Säuregrad von pH 4,5/4,6 noch vermehrungsfähig sind, während einige Stämme resistenter gegen Säure sind und eine erheblich höhere Azidität aushalten.

Von den insgesamt 193 untersuchten Magensaftproben sind 45 absolut colifrei, und 62 zeigen eine sehr geringe Colibesiedlung (bis 15 Kol./Platte), d. s. zusammen 55%. Diese verteilen sich über die ganze pH-Skala von 2,3—7,2. Dabei liegen natürlich die primär colifreien 1-Stunden-Proben vorwiegend im colioptimalen Aziditätsbereich, während die coli-

freien bzw. -armen Proben der 3. Stunde vorwiegend im saureren Bereich zu finden sind. Bei einer altersmäßigen Aufschlüsselung zeigt sich, daß der prozentuale Anteil der colifreien und -armen Proben an der Gesamtzahl der ausgeheberten Portionen mit steigendem Lebensalter zunimmt. Der Grund ist im Ansteigen des Prozentsatzes der saureren Magensäfte mit dem Lebensalter zu suchen.

Bei einer Aufstellung der 86 colihaltigen Magensaftproben bietet sich ein ähnliches Bild: 25% aller colihaltigen Magensäfte von Säuglingen im 1. Trimenon enthalten mehr als 10 000 Coli/ccm im Gegensatz zu nur 16% der Proben vom 2. Trimenon; vom 3. Trimenon ist keine Probe derartig colihaltig. Sowohl diese als auch die Tatsache, daß die Portionen der 3. Stunde viel seltener (7 Proben) mehr als 10 000 Coli/ccm enthalten als die der 1. (15) und 2. Stunde (14), ist ausschließlich durch die unterschiedlichen Säureverhältnisse erklärbar.

Beziehungen zwischen der Zahl der Colikeime in der Milch und im Magen: Eine Zusammenstellung, die die Colimengen in der Milch der Zahl derer, die nach der Milchmahlzeit im Magen gefunden wurden, gegenüberstellt, bezweckt die Klärung der Frage, was mit den Colibakterien aus der Milch im Laufe der Magenverdauung geschieht.

Eine Vermehrung im Magen wird — ohne Berücksichtigung der Aziditätsverhältnisse — in 19%, eine deutliche Verminderung in 28% beobachtet, während 53% der Proben keine wesentliche Erhöhung oder Erniedrigung gegenüber den Milch-Colizahlen aufweisen*). Die getrennte Betrachtung der Stundenwerte ergibt (193 Proben):

	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde
Vermehrung	14	16	7
Gleichbleiben	32	33	37
Verminderung	18	16	20

Am aufschlußreichsten ist eine weitere Differenzierung nach den Altersgruppen. Hierbei zeigt sich, daß besonders während der 1. und 2. Stunde des Magenaufenthaltes beim 1. Trimenon eine Vermehrung in bis zu 40% der Fälle erfolgt, während dies bei Säuglingen des 2. Trimenon in maximal 20%, beim 3. Trimenon niemals der Fall war.

Vermehrung bzw. Verringerung der Zahl von E. coli während des Magenaufenthaltes: Von den insgesamt 65 Ausheberungsserien bleiben 22 (34%) in allen 3 Stunden colifrei, wobei wieder die Proben mit weniger als 15 Kolonien auf der Platte hierzu gerechnet werden. 16 dieser Serien sind auf eine colifreie Milchgabe zurückzu-

*) Eine Erhöhung oder Verminderung wurde erst dann als solche anerkannt, wenn eine dem Vergleichswert gegenüber mindestens um das Zehnfache erhöhte oder erniedrigte Colikeimmenge festgestellt wurde.

führen. Da jedoch bei den restlichen Serien die mit der Öse beimpften Endoplatten in 3 Fällen Colibakterien, in einem Fall Paracoli**), die Einsaatplatten bis auf eine (bei der das Coliwachstum durch zu sauren Magensaft verhindert ist) alle bis zu 15 Colikolonien aufweisen, ist dieser Befund kaum der Diskussion wert.

Das Wachstum der Colibakterien im Magen zeigt keine Regelmäßigkeit. Jedenfalls wird keine einzige Serie gefunden, bei der eine laufende Erhöhung oder eine stetige Verminderung der Colizahl in allen drei Stunden zu beobachten wäre.

Ebenso uneinheitlich ist das Verhältnis der Coliwerte eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme gegenüber der Colizahl in der zugehörigen Milchportion: Erhöhung in 14 Serien (21%), Erniedrigung in 19 Serien (29%), etwa gleichbleibendes Colivorkommen in 32 Serien (50%). Auf die jüngsten Altersgruppen fällt auch hier wieder der größere Teil der Serien mit Erhöhung der Colizahl, offenbar infolge der für das Coliwachstum günstigeren Säureverhältnisse im Magen.

Wenn in 16 Fällen eine Weitervermehrung der Colibakterien aus der Milch in der ersten Stunde des Magenaufenthaltes trotz wachstumsgünstiger Aziditätsverhältnisse nicht stattfindet, so braucht das nicht mit einer etwa vorhandenen spezifischen Bakterizidie erklärt zu werden, sondern es kann sich um eine Folge des Nährbodenwechsels handeln, der bekanntlich zunächst ein Sistieren des Wachstums hervorzurufen vermag (Hehewerth).

Befunde bei ernährungsgestörten und „subdyspeptischen" Säuglingen: Wie schon erwähnt, litten bei der Untersuchung 2 Säuglinge an einer interkurrenten Ernährungsstörung leichten Grades, und 10 Säuglinge hatten einen Monat bis 2 Wochen vor der Untersuchung eine mehr oder weniger schwere Ernährungsstörung durchgemacht. Die Magenazidität ist in keinem Fall auffällig verändert, und die Zahl der Colibakterien differiert sehr stark (0—355 000 Coli/ccm), liegt aber nicht außerhalb der Norm. Interessant ist aber die Tatsache, daß diejenigen beiden Serien, bei denen nach absolut colifreier Milchgabe zählbare Coliwerte im Mageninhalt gefunden werden, von Säuglingen stammen, die eine interkurrente Ernährungsstörung hinter sich hatten. Weiterhin ist auffällig, daß von allen 63 Serien nur in 2 lediglich Paracoli in allen drei Stunden beobachtet werden. Beide stammen von Säuglingen dieser Gruppe. In Anlehnung an Bessau und Bossert und Mook könnte der ersterwähnte Befund eine Bestätigung dafür sein, daß bei „subdyspeptischen" Säuglingen noch längere Zeit Coli im Magen vorzufinden sind, die nicht unmittelbar aus der Nahrung

**) färberisch-mikroskopisch Colikeime, aber ohne bzw. mit minimaler Umgebungsrötung auf der Endoplatte.

stammen, oder daß es aus dem colibesiedelten Dünndarm zu einem Rückfluß in den Magen kommt.

Daß der Säuglingsmagen nach der Nahrungsaufnahme im allgemeinen schwach mit Bakterien besiedelt ist, da seine „desinfektorische Kraft" zu schwach sei (Escherich), da sein Magensaft nur geringe „aktive Azidität" besitze (Allaria) und daher die Bakterien nur in ihrer Virulenz geschädigt werden (Moro), wurde schon früh erkannt. Alle diese Untersucher und auch Tissier schrieben einer geringen Colibesiedlung des Magens und oberen Dünndarms keine enteritisauslösende Wirkung zu. Bessau und Bossert dagegen vertraten die bekannte Theorie der „endogenen Invasion", nach der die überwiegende Mehrzahl der Ernährungsstörungen der Säuglinge durch das Vorhandensein von Colibakterien in den oberen Darmabschnitten erklärt wird. Schon ein vereinzeltes Vorkommen von Keimen der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe dort sahen sie als pathologisch an. Scheer, Kramár und Deák glaubten diese Befunde bestätigen zu können. Die umfassenden Magenfunktions-Untersuchungen Demuths an gesunden Kindern erbrachten jedoch in 69% der Fälle mit für Colibakterien wachstumsgünstiger Magenazidität ein Colivorkommen im Magen, ohne daß Störungen auftraten. Mook kam unter den gleichen Voraussetzungen auf 15%, so daß er wie auch Plonsker und Rosenbaum die endogene Invasion nur für den Fall der Dyspepsie und des subdyspeptischen Stadiums annahm. Bei gesunden oder nur leicht erkrankten Frühgeborenen fand Seyffarth in 58% Colibakterien im Magen. Wie bereits oben bemerkt, lehnen jetzt Braun u. Mitarb. die Annahme einer endogenen Invasion als unnötig ab und führen das Vorkommen von Coli im Magen auf eine orale Besiedlung infolge mangelhafter Bakterizidie zurück, wobei allerdings auch die bakterizide Kraft oft auch im Magen darmgesunder Säuglinge unzureichend gefunden wird (Braun und Lehnert). Hessig fand bei Darmgesunden öfter Coli im Magen als bei Darmkranken. Straub bestätigte beide Beobachtungen. So konnte die Schlußfolgerung ausgesprochen werden:

Dem Nachweis von Normalcolibakterien im Magen und Duodenum ist keine besondere pathogenetische Bedeutung beizumessen.

Auch alle Autoren, die im Experiment mit den verschiedensten Tieren eine Enteritis durch Coliapplikation auf die Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals erzielen wollten, kamen zu negativen Ergebnissen (Hanssen, Ninni, Poppens, Bernheim-Karrer, Adamek und Stenger, Stenger).

Die in der vorliegenden Arbeit besprochenen Untersuchungen hatten den Zweck, erstmals das Wachstum der Colibakterien im Verlauf der ganzen Magenverweilzeit zu prü-

fen. Als Fazit kann gesagt werden: Voraussetzungen für das Vorkommen von Colibakterien im Magen sind 1. ein zählbarer Gehalt der verfütterten Nahrung an Coli und 2. eine wachstumsgünstige Magensaftazidität.
Die Annahme einer endogenen Infektion erweist sich für den darmgesunden Säugling als nicht zutreffend. Für den ernährungsgestörten Säugling ist mit der Möglichkeit einer endogenen Aszension von Colikeimen aus den unteren Dünndarmabschnitten zu rechnen.
Bakterizidie: Schließlich wurden noch Untersuchungen zur Frage der von mehreren Autoren angenommenen spezifischen Bakterizidie gegenüber E. coli im Magen angestellt. Schon Manteufel glaubte eine solche annehmen zu müssen. Er führte das Absterben der Coli im Magen-Darm-Kanal auf eine Schädigung und Verarmung des Nährbodens, u. a. auch durch Bakterienstoffwechselprodukte, und auf spezifisch bakterizide Kräfte des Organismus zurück. Löwenberg sprach von einem „begünstigendem Moment", das neben der Azidität vorliegen müsse. In neuester Zeit bejahen auch Braun und Lehnert die Frage, ob es neben der durch die Säureverhältnisse bedingten allgemein-bakteriziden Wirkung noch eine spezifische Coli-Bakterizidie im Säuglingsmagen gibt. Leider liegen in ihrer Arbeit nur 5 Untersuchungen an Säuglingen im 1. Trimenon vor, bei denen, wie die Untersucher vermuten, der bakteriostatische Effekt des Magensaftes noch nicht voll entwickelt ist. Straub wies dagegen bei Neugeborenen stets starke Bakterizidie gegen Colibakterien nach. Auch Russel und Keller prüften die Bakterizidie gegen Colikeime im Duodenum. Setzt man die Richtigkeit der allgemein verbreiteten Annahme voraus, daß die colibakterizide Wirkung im Duodenum lediglich auf der des mit den Speisen in den Darm gelangten Magensaftes beruht (Braun und Lehnert, Reichel), so können auch diese Untersuchungen herangezogen werden. Russel fand bei der Prüfung auf Duodenalsaft-Bakterizidine (von Löwenberg allerdings als nicht colispezifisch bezeichnet) Hemmung der Oxydoreduktion der Coli ohne Abtötung bei darmgesunden Säuglingen in 58%, bei gesunden Kindern jenseits des 1. Lebensjahres in 84%. Keller wies einen durch Alkohol extrahierbaren, von der Magensaftazidität weitgehend unabhängigen Faktor im Magen- und Duodenalsaft nach, der E. coli im Wachstum hemmte. Interessant sind die Untersuchungen von Riecke, der erklärte, daß die bakterizide Kraft gegen Colibakterien schon durch geringste Rhodanmengen gesteigert würde. 1954 fanden Eörsi u. Mitarb. erstmals spezifische Bakteriophagen gegen Dyspepsiecoli. Eine Bestätigung dieses Befundes liegt bisher noch nicht vor.
Unter den vorstehend beschriebenen Untersuchungen befindet sich nur eine Serie, die trotz Verfütterung colihaltiger Milch und wachstumsgünstiger Aziditätsverhältnisse absolut

kein Coliwachstum aufwies (3. Trimenon), und 8 Serien zeigten unter gleichen Voraussetzungen Colikeime nur in nicht verwertbarer Menge im Mageninhalt. Alle anderen Proben waren entweder colifrei nach colifreien Milchgaben bzw. durch für das Coliwachstum ungünstige Aziditätsverhältnisse, oder sie enthielten nach colihaltiger Milchgabe Colibakterien.

Zur Überprüfung wurde ein Reagenzglasversuch mit folgender Methodik durchgeführt:

Die 3 Stunden nach der Mahlzeit entnommene Magensaftprobe wurde nach Prüfung der tatsächlichen Azidität und Ansetzen von Einsaatplatten zur Bestimmung des tatsächlichen Coligehaltes mit Soda neutralisiert, da der für das Coliwachstum günstigste pH-Wert bei 6—8 liegt. Nach 48stündiger Bebrütung wurde die Platte ausgezählt (= Wachstum der tatsächlichen Colimenge im optimalen Milieu). Dem neutralisierten Magensaft wurden 2 Ösen pro ccm einer Coliaufschwemmung (26 500 000 Coli/ccm) zugesetzt und nach 3 Stunden langer Einwirkung der Colibakterien (entspricht etwa der Magenverweildauer) ebenfalls Einsaatplatten hergestellt.

Die Neutralisierung des Nährbodens (Magensaft) bewirkte bei allen Proben ein exzessiv verstärktes Wachstum der bei der Entnahme im Magensaft vorhandenen Colibakterien. Die nachträglich eingebrachten Colikeime wurden in keinem Fall zahlenmäßig reduziert, sondern wuchsen eher noch, wenn der Säurefaktor ausgeschaltet war:

Magensaft nach Entnahme: pH 4,4—4,8; 280—4200 Coli/ccm.
Magensaft nach Neutralisierung und Colizusatz: 14—28 Mill. Coli/ccm.

Diese Untersuchungen machen wahrscheinlich, daß es nicht nötig ist, eine spezifische Bakterizidie gegenüber Colibakterien anzunehmn.

Zusammenfassung

Es wird über die Ergebnisse einer Versuchsreihe berichtet, bei der 65 Milchproben und 65 Serien von Magensaftproben, bestehend aus der Portion nach der ersten, zweiten und dritten Stunde nach der Nahrungsaufnahme, herangezogen wurden. Die Untersuchungen wurden an Säuglingen im 1.—5. Trimenon vorgenommen und umfaßten die Messung der Milch- und Magenazidität sowie die Auszählung der Colikolonien auf Nähragarplatten.

1. E. coli ist im allgemeinen bis zu einem Säuregrad von pH 4,5 vermehrungsfähig. Einige Stämme sind resistenter gegen Säuren und halten erheblich höhere Azidität aus.

2. Die gesäuerten Milchzubereitungen wiesen in allen Fällen noch eine für Colibakterien wachstumsmögliche Azidität auf. Daher waren nur 9% der Milchproben colifrei; 34% zeigten sehr geringes Wachstum; bei 57% wurden 100—440 000 Coli/ccm gezählt.

3. Im Magen wurden Aziditätswerte zwischen pH 2,3 und 7,2 ermittelt (Mittelwert 4,8). Bei älteren Säuglingen wurde eine stärkere Magensaftproduktion als bei jüngeren festgestellt, so daß die Pufferwirkung der Milch nicht in so starkem Maße in Erscheinung tritt. Die Azidität stieg im Laufe der Magenverdauung, am stärksten in der dritten Stunde.

4. Bei wachstumsgünstigem Säuregrad des Mageninhaltes traten nach colireicher Milchfütterung in durchschnittlich 72% Colibakterien im Magen auf. Im Gegensatz dazu waren nach steriler Milchgabe nur in 2 Fällen (Säuglinge nach Enteritis) Colikeime im Magen nachweisbar.

5. In der Regel ist der Säuglingsmagen nach den Mahlzeiten passager mit Colibakterien besiedelt, die aus der Milch stammen. Die Annahme einer „endogenen Infektion" ist für den gesunden Säugling nicht nötig.

6. Entscheidend für die Bakterizidie des Magens ist der Säuregrad des Mageninhaltes. Das Vorhandensein eines spezifischen bakteriziden Wirkungsmechanismus im Magensaft ist — wenn überhaupt vorhanden — nicht das Entscheidende und tritt gegenüber dem Säurefaktor in den Hintergrund.

Literatur

Abraham, G.: Jb. Kinderhk. **123,** 80 (1929). — Adam, A.: Jb. Kinderhk. **99,** 86 (1922). — Ders.: Jb. Kinderhk. **99,** 93 (1922). — Ders.: Jb. Kinderhk. **101,** 295 (1923). — Ders.: Jb. Kinderhk. **116,** 8 (1927). — Ders.: Dt. Med. Journ. **6,** 158 (1955). — Ders.: „Säuglings-Enteritis", Stuttg. 1956. — Adamek, H. u. Stenger, K.: Mschr. Kinderhk. **97,** 401 (1949). — Allaria, G. B.: Jb. Kinderhk. **67,** 123 (1908). — Babbott jr., F. L., Haskins, C. H., Johnston, J. A. u. Shohl, A. T.: Americ. journ. of dis. of childr. **26,** 475 (1923). — Barber, M. A.: Journ. of infect. dis. **5,** 379 (1908). — Baumgaertner, H.: Zschr. f. Fl.- u. Milchhyg. **53,** 21 (1942). — Bernheim-Karrer, J.: Mschr. Kinderhk. **74,** 749 (1923). — Bessau, G. u. Bossert, O.: Jb. Kinderhk. **89,** 213 u. 269 (1919). — Bessau, G., Rosenbaum, S. u. Leichtentritt, B.: Jb. Kinderhk. **95,** 123 (1921). — Bock, H. u. Binder, W.: Mschr. Kinderhk. **65,** 285 (1936). — Braun, O. H.: Mschr. Kinderhk. **99,** 86 (1951). — Ders.: „Die Epidemiologie der Säuglings-Enteritis" in Adam, A.: „Säuglings-Enteritis". — Braun, O. H. u. Boehm-Aust, B.: Mschr. Kinderhk. **101,** 75 (1953). — Braun, O. H. u. Henckel, H.: Zschr. Kinderhk. **70,** 33 (1951). — Braun, O. H. u. Hessig, H.: Zschr. Kinderhk. **69,** 17 (1951). — Braun, O. H. u. Lehnert, A: Zschr. Kinderhk. **68,** 57 (1950). — Bray, J. u. Beavan, T. E. D.: Journ. Path. Bact. **60,** 395 (1948). — Brünn, A.: Inaug.-Diss. Berlin 1913. — Catel, E.: Mschr. Kinderhk. **35,** 97 (1927). — Christiansen, M.: Zbl. Bakt. (Orig.) **79,** 196 (1917). — Cigliány, F.: Arch. Kinderhk. **122,** 147 (1941). — Davidsohn, H.: Zschr. Kinderhk. **2,** 420 (1911), **4,** 208 (1912), **5,** 94 (1912). — Ders.: Mschr. Kinderhk. **13,** 182 (1914). — Deák, E.: Zschr. Kinderhk. **55,** 196 (1933). — Demuth, E.: Zschr. Kinderhk. **33,** 276 (1922) u. **40,** 46 (1926). — Denecke, K.: Zbl. Bakt. **132,** 163 (1934). — Doskočil, A.: Acta paediatr. Stockh. **11,** 582 (1930). — Ehrenreich, M.: Vortr. 29. dt. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1912. — Eorsi, M., Jablonszky, L. u. Milch, H.: Acta microbiol. Budapest **1,** 1 (1954). — Escherich, Th.: „Die Darmbakterien des Säuglings", Stuttgart 1886. — Ders.: Verh. Ges. Kinderhk. **15,** 1 (1898). — Franz, W. u. Brandis, H.: Klin. Wschr. **31,** 1090 (1953). — Fränkel, E.: Dt. med. Wschr. **39,** 1040 (1913). — Giles, C. u. Sangster, G.: Journ. Hyg. **46,** 1 (1948). — Goldschmidt, R.: Jb. Kinderhk. **139,** 318 (1933). — Grävinghoff, W.: Mschr. Kinderhk. **24,** 784 (1923). —

Grönroos, I. A.: Ann. med. exper. biol. Fenn. **32**, 4 (1952). — György, P.: Arch. Kinderhk. **72**, 1 (1922). — Hainiss, E.: Mschr. Kinderhk. **21**, 134 (1921). — Hallman, N., Rantasalo, J., Tunteri, L. u. Kotilainen, M.: Ann. paediatr. Fenn. **1**, 27 (1954). — Hanssen, P.: Zbl. Bakt. (Orig.) **62**, 89 (1912). — Hassmann, K.: Erg. inn. Med. **55**, 66 (1938). — Hehewerth, F. H.: Arch. Hyg. **39**, 321 (1901). — Helmholtz, H. F. u. Millikin, F.: Americ. journ of dis. of childr. **29**, 78 (1925). — Hess, R.: Zschr. Kinderhk. **12**, 409 (1915). — Hessig, J.: Inaug.-Diss. Heidelberg 1950. — Hoefert, B.: Zschr. klin. Med. **92**, 221 (1921). — Huenekens, E. J.: Zschr. Kinderhk. **11**, 297 (1914). — Huhtinkagas, H.: Soc. fenn. Med. Duod. **24**, 1 (1937). — Izumita, T.: Jb. Kinderhk. **129**, 319 (1930). — Jaschke, M.: Inaug.-Diss. Köln 1935. — Jehle, L. u. Pincherle, M.: Riv. di Clin. Ped. **7**, 637 (1909). — Jensen, C. O.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann) Bd. 6 (1913) 121. — Jewesbury, R.: The Lancet **101** (1923). — Kähler, K. H.: Jb. Kinderhk. **151**, 70 (1938). — Kauffmann, F. u. Ørskov, F.: „Die Bakteriologie der E. coli-Enteritis" in Adam, A.: „Säuglings-Enteritis". — Kayser, P. H.: Dt. med. Wschr. **64**, 1768 (1938). — Keller, W.: Zschr. Kinderhk. **52**, 210 (1932). — Kleinschmidt, H.: Klin. Wschr. **14**, 257 (1935). — Kneise, O.: Inaug.-Diss. Gießen 1901. — Konrich, F.: Klin. Jb. **23**, 1 (1910). — Kopeloff, N.: Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 110 (1921). — Koski, H. T. u. Linkkonen, L.: Acta paed. **21**, 250 (1937). — Kramár, E.: Mschr. Kinderhk. **23**, 373 (1922). — Krepler, P. u. Zischka, W.: Zschr. Kinderhk. **72**, 625 (1953). — Kronenberg, R.: Jb. Kinderhk. **82**, 401 (1915). — Laurell, G., Magnusson, J. H., Frisell, E. u. Werner, B.: Acta paed. **40**, 302 (1951). — Löwenberg, W.: Klin. Wschr. **5**, 548 (1926). — Manteufel, P.: Zschr. Hyg. Infkh. **57**, 337 (1907). — McKim Marriott, W. u. Davidsohn, L. T.: Americ. journ. of dis. of childr. **26**, 542 (1923). — Mellin, G.: Verh. Ges. Kinderhk. **16**, 29 (1899). — Michaelis, L.: „Die Wasserstoffionenkonzentration", Berlin 1914. — Mook, H.: Inaug.-Diss. Hamburg 1923. — Moro, E.: Jb. Kinderhk. **61**, 687 u. 870 (1905). — Moser, L.: Dt. med. Wschr. **79**, 355 (1954). — Müller, F.: Zschr. Kinderhk. **38**, 705 (1924). — Neter u. Mitarb., zit. bei Braun, O. H. in Adam, A.: „Säuglings-Enteritis". — Ninni, C.: Pathologia **12**, 242 (1920). — Nissle, A.: Med. Klin. **51**, 635 (1956). — Ocklitz, H. W. u. Schmidt, E. F.: Dt. Ges. W. **7**, 777 u. 809 (1952). — Dies.: Beih. z. Arch. Kinderhk. **28** (1954). — Olivet, J.: Klin. Wschr. **6**, 1183 (1927). — Oshima, T.: Arch. Kinderhk. **45**, 21, (1907). — Pfannenstiel, W. u. Jusatz, H. J.: Dt. med. Wschr. **60**, 141 (1934). — Pipirs: Klin. Wschr. **10**, 1687 (1931). — Plonsker, H. u. Rosenbaum, S.: Jb. Kinderhk. **109**, 96 (1925). — Poppens, P. H.: Americ. journ. of the med. sciences **161**, 203 (1921). — van Puteren: Wratsch 1888, Nr. 22. — Reichel, H.: Jb. Kinderhk. **129**, 127 (1930). — van der Reis, V.: Münch. med. Wschr. **68**, 325 (1921). — Ders.: Arch. Verd. kh. **27**, 353 (1921). — Riecke, H.: Zschr. Kinderhk. **54**, 408 (1933). — Russel, G. R.: Zschr. Kinderhk. **52**, 201 (1932). — Salge, B.: Zschr. Kinderhk. **4**, 171 (1912) u. **5**, 111 (1912). — Scheer, K.: Jb. Kinderhk. **92**, 328 (1920). — Ders.: Zschr. Kinderhk. **32**, 240 (1922). — Ders.: Biochem. Zschr. **130**, 535 u. 545 (1922). — Seiffert, G.: Dt. med. Wschr. **37**, 1064 (1911). — Seyffarth, S.: Mschr. Kinderhk. **52**, 73 (1932). — Dies.: Jb. Kinderhk. **140**, 164 (1933). — Shanks, R. A. u. Studzinsky, L. P.: Brit. med. Journ. **4776**, 119 (1952). — Stenger, K.: Zschr. Kinderhk. **67**, 639 (1950). — Straub, M.: Inaug. Diss. Heidelberg 1953. — Timár, A., Vetró, J. u. Penzes, M.: Acta Med. Ac. Scient. Hung. **6**, 379 (1954). — Tissier, H.: Ann. de l'Inst. Pasteur **19**, 109 (1905). — Tobler, L.: Erg. inn. Med. **1**, 495 (1908). — Ders.: Zschr. Kinderhk. **5**, 85 (1912). — v. Torday, A. u. v. Torday, F.: Orvosi Hetilap 1902. — Trombik, O.: Wien. med. Wschr. **104**, 117 (1954). — Walter, E. u. Fabrikant, G.: Izuč. rann. det Vozr. **9**, 279 (1929). — Wills, L. u. Paterson, D.: Arch. of dis. in Childhood **1**, 232 (1926).

Anschrift: Berlin-Zehlendorf, Kilstetter Str. 32

Für die Uberlassung des Themas bin ich Herrn Professor Dr. med. Loeschke, Direktor der Universitäts-Kinderklinik, zu großem Dank verpflichtet, ebenso dafür, daß er mir die Möglichkeit gab, auf den Stationen und in den Laboratorien seiner Klinik zu arbeiten.

Sonderdruck aus der Zeitschrift „BERLINER MEDIZIN"
9. Jahrgang 1958, Seite 399—404

Lebenslauf

Ich, Gerhard Wolfgang Richter, wurde am 7. August 1931 in Ebersbach, Kreis Löbau (Sachsen), geboren. Meine Eltern sind der Lehrer Gerhard Richter und seine Ehefrau Clara geb. Marx. Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Neugersdorf (Sachsen), von 1942 bis 1950 die Oberschulen in Rumburg (Sud.), Löbau und Dresden. An der Oberschule Dresden-West legte ich das Abitur ab. Mein Medizinstudium begann 1950 in Leipzig und wurde 1952 an der Freien Universität Berlin fortgesetzt. Hier bestand ich 1953 das Physikum und 1957 das Staatsexamen. Seit 1954 bin ich verheiratet mit Almuth geb. Richter. Wir haben zwei Kinder.